

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-159606

(43) 公開日 平成9年(1997)6月20日

(51) IntCl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
G 0 1 N 21/35			G 0 1 N 21/35	Z
A 6 1 B 5/14	3 1 0	0277-2J	A 6 1 B 5/14	3 1 0
G 0 1 N 33/49			G 0 1 N 33/49	H

審査請求 未請求 請求項の数24 O L (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願平8-202658	(71) 出願人	595131400 インストゥルメンテーション メトリック ス, インコーポレイテッド Instrumentation Met rics, Inc. アメリカ合衆国 ミネソタ 55317, チャ ンハッセン, ロングビュー サークル 7420
(22) 出願日	平成8年(1996)7月31日	(72) 発明者	ケネス ジェイ. シュレイガー アメリカ合衆国 ウィスコンシン 53122, エルムグラブ, エルムウッド ロード 12825
(31) 優先権主張番号	08/509, 696	(74) 代理人	弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	1995年7月31日		
(33) 優先権主張国	米国 (U S)		
(31) 優先権主張番号	08/547, 145		
(32) 優先日	1995年10月24日		
(33) 優先権主張国	米国 (U S)		
(31) 優先権主張番号	特願平7-235711		
(32) 優先日	平7 (1995) 9月13日		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		
特許法第30条第1項適用申請有り			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 液体相関分光測定法

(57) 【要約】

【課題】 水性複合媒体における分析物（例えば、血液分析物）の濃度を低コストで正確に決定する装置および方法を提供すること。

【解決手段】 近赤外線を受け取り分析物濃度と高い相関性を有する波長を該近赤外線から選択的に通過させるために適合された正の相関フィルタ手段を備えた、複合水性媒体中の該分析物濃度の測定に用いられる光転送セル。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 近赤外線を受け取り分析物濃度と高い相関性を有する波長を該近赤外線から選択的に通過させるために適合された正の相関フィルタ手段を備える、複合水性媒体中の該分析物濃度の測定に用いられる光転送セル。

【請求項 2】 前記媒体が体組織を含み、前記分析物が血液分析物を含む、請求項 1 に記載の光転送セル。

【請求項 3】 前記血液分析物が、カルシウム、カリウム、ナトリウム、塩化物、重炭酸塩 (CO_2)、水素イオン濃度 (pH)、ブドウ糖、尿素 (BUN)、ヘマトクリットおよびヘモグロビンからなる群から選択される、請求項 2 に記載の光転送セル。

【請求項 4】 前記近赤外線が、約 1100 nm から 2500 nm の範囲の波長を有する、請求項 3 に記載の光転送セル。

【請求項 5】 前記正の相関フィルタ手段が、各々が前記分析物濃度と高い相関性を有する、複数の波長を選択的に通過させるために適合される、請求項 1 に記載の光転送セル。

【請求項 6】 前記正の相関フィルタ手段がさらに複数の層を有し、該層の各々が該フィルタ手段が波長の集合を通過させるような選択された近赤外線吸光特性を有し、該波長の各々が前記分析物濃度と高い相関性を有する、請求項 1 に記載の光転送セル。

【請求項 7】 少なくとも 1 つの層が波長重み付け係数手段をさらに有し、該重み付け係数が前記通過した波長と選択された媒体中の前記分析物濃度との正の相関性を増大させる、請求項 6 に記載の光転送セル。

【請求項 8】 前記分析物の元の吸光スペクトルの回転主成分分析を用いて、前記重み付け係数が決定される、請求項 7 に記載の光転送セル。

【請求項 9】 前記分析物の元の吸光スペクトルの最小二乗分析を用いて、前記重み付け係数が決定される、請求項 7 に記載の光転送セル。

【請求項 10】 複合水性媒体中の分析物濃度を測定する装置であって、以下を備える装置：近赤外線源、該近赤外線を水性媒体に反射的に伝送し、該水性媒体から反射された分光学的に変調された近赤外線を再び伝送する手段、

該分光学的に変調された近赤外線を受け取り、ビーム経路に導く手段、

該ビーム経路に配置され、該近赤外線のビームを受け取り、分析物濃度と高い相関性を有する波長を該ビームから選択的に通過させるために適合された正の相関フィルタ手段を備える光転送セル、

該通過した波長を受け取り、該通過した波長を該波長の強度を表す信号に変換する手段、および該信号から該分析物濃度を計算する手段。

【請求項 11】 前記分析物濃度を計算する手段が、ケ

モメトリクスアルゴリズムを前記信号へ適用することを含み、請求項 10 に記載の装置。

【請求項 12】 前記正の相関フィルタ手段がさらに複数の層を有し、該層の各々が選択された吸光特性を有し、それによって該正の相関フィルタ手段が前記分析物濃度と高い相関性を有する波長の集合を通過させる、請求項 10 に記載の装置。

【請求項 13】 前記フィルタ手段の少なくとも 1 つの層が波長重み付け係数手段をさらに有し、該重み付け係数が前記通過した波長と選択された媒体中の前記分析物濃度との正の相関性を増大させる、請求項 12 に記載の装置。

【請求項 14】 前記媒体が体組織を含み、前記分析物が血液分析物を含む、請求項 13 に記載の装置。

【請求項 15】 前記血液分析物が、カルシウム、カリウム、ナトリウム、塩化物、重炭酸塩 (CO_2)、水素イオン濃度 (pH)、ブドウ糖、尿素 (BUN)、ヘマトクリットおよびヘモグロビンからなる群から選択される、請求項 14 に記載の装置。

【請求項 16】 前記近赤外線が、約 1100 nm から 2500 nm の範囲の波長を有する、請求項 14 に記載の装置。

【請求項 17】 以下の工程を包含する、血液分析物の濃度を測定する非侵襲的な方法：

(a) 血液分析物を含有する媒体に近赤外線を導く工程、

(b) 該媒体によって該近赤外線を反射し、分光学的に変調されたビームを生成する工程、

(c) ビーム経路に配置された光転送セルを介して該変調されたビームを該経路に導く工程であって、該光転送セルが、該ビームを受け取り、分析物濃度と高い相関性を有する波長を該ビームから選択的に通過させるために適合された正の相関フィルタ手段を備える、工程、

(d) 該通過した波長の強度を測定し、該波長の該強度を表す信号を生成する工程、および

(e) 該信号を該分析物濃度の表示に変換する工程。

【請求項 18】 前記媒体が水溶液を含む、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】 前記媒体が固体基質を含む、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 20】 以下の工程を包含する、血液分析物の濃度を測定する非侵襲的な方法：

(a) 血液分析物を含有する基質表面に近赤外線を導く工程、

(b) 該表面で該近赤外線を反射し、分光学的に変調されたビームを生成する工程、

(c) ビーム経路に配置された光転送セルを介して該変調されたビームを該経路に導く工程であって、該光転送セルが、該ビームを受け取り、分析物濃度と高い相関性を有する波長を該ビームから選択的に通過させるために

適合された正の相関フィルタ手段を備える、工程、

(d) 該通過した波長の強度を測定し、該波長の該強度を表す信号を生成する工程、および

(e) 該信号を該分析物濃度の表示に変換する工程。

【請求項21】 前記基質がヒト皮膚あるいは粘膜組織を含む、請求項20に記載の方法。

【請求項22】 前記信号を前記分析物濃度の表示に変換する工程が、ケモメトリクスアルゴリズムを該信号に適用することを包含する、請求項17に記載の方法。

【請求項23】 前記血液分析物が、カルシウム、カリウム、ナトリウム、塩化物、重炭酸塩(CO₂)、水素イオン濃度(pH)、ブドウ糖、尿素(BUN)、ヘマトクリットおよびヘモグロビンからなる群から選択される、請求項17に記載の方法。

【請求項24】 前記近赤外線が、約1100nmから2500nmの範囲の波長を有する、請求項17に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本願は、1995年7月31日提出の米国特許出願第08/509,696号の一部継続出願に対応する。前記米国特許出願第08/509,696号は、前記一部係属出願の米国特許法第120条に基づく優先権主張の基礎であり、この米国特許出願第08/509,696号の開示は、本明細書全体において参考として援用される。

【0002】本発明は、複合水性媒体中の目的の化学分析物を定量化する分光測定装置およびその使用方法に関する。本発明は、広範な化学分析、特に、血液分析物の非侵襲的分光光度分析に適用される。本発明の重要な用途の一つは、非侵襲的サンプリング技術を用いた血液中のブドウ糖の正確な測定を包含する。

【0003】

【従来の技術】現代の健康管理において病院外での患者へのケアサービスが広く行われるに従い、特に血液分析物の化学的監視が実行されなければならない用途にとって、低コストで信頼性の高い器具がより重要になっている。そのような用途の一つが、糖尿病患者による血液のブドウ糖レベルを家で監視することである。

【0004】糖尿病は米国において健康に関わる重大な問題であり、米国において糖尿病によって苦しめられている人は1300万人を超えると見積もられている。Lipsett, L. (1993)による"Statistics: Prevalence, Incidence, Risk Factors and Complications of Diabetes" American Diabetes Association Bulletin April 9, 1993を参照のこと。重症の糖尿病である、インスリン依存性のI型糖尿病(膵臓がインスリンを全く分泌しない糖尿病)の治療には、毎日1回以上のインスリン注射が必要となる。インスリンは血液中のブドウ糖あるいは糖の利用を制御し、抑制されないままであればケトosis、昏睡を引き起こし死に至らせ得る、高血糖症を防止す

る。

【0005】糖尿病における高血糖症は、心臓病、アテローム性動脈硬化、失明、発作、高血圧、腎不全などの、いくつかの糖尿病の長期的影響と関連している。通常、ヒト1人の血中ブドウ糖レベルは1デシリットルあたり60ミリグラムと100ミリグラムとの間であるが、糖尿病患者においては、血中ブドウ糖レベルは1デシリットルあたり40から500ミリグラムにも及び得る。深刻な糖尿病の合併症を防止するために、このような激しい血中ブドウ糖レベルの変動を防止するようしなければならない。従って、糖尿病患者が自分の血中ブドウ糖レベルを監視し、それに応じて摂取カロリー、食事およびインスリンを変動させ得るように、血中ブドウ糖濃度を周期的に、ある例においては1日4回まで、監視する必要がある。

【0006】従来の血中ブドウ糖監視方法によれば、糖尿病患者は試験毎に血液サンプルを(例えば、指先を針で突くことによって)取り出し、グルコメータ(ブドウ糖濃度を読み取る分光測定装置)あるいは比色較正法を用いてブドウ糖レベルを読み取ることが必要である。このような侵襲的な血液抽出によって、糖尿病患者にだらだらと痛みを伴う負担をかけ、特に、必要な試験を繰り返すことを考慮すると、感染の危険に糖尿病患者をさらすことになる。これらを考慮すると、糖尿病患者による監視プロセスが行われなくなり得る。

【0007】I型糖尿病の合併症を回避する、あるいは少なくとも最小限に押さえるための手段として血中ブドウ糖を定期的に監視することの重要性は十分に証明されている。さらに、II型(インスリン非依存の)糖尿病患者は、その疾病の制御において血中ブドウ糖監視の利益を受け得るが、公知の処置方法には不都合な点があり、かつ、本質的に患者を傷つけなければならないので、多くの糖尿病患者はそのような監視を望まない。

【0008】従って、当該分野において、特に、糖尿病患者による血中ブドウ糖の監視という観点において、血液分析物濃度を非侵襲的に監視するための簡潔で正確な方法および装置が必要とされていることが理解される。ブドウ糖濃度および他の血液分析物濃度の非侵襲的な測定を行うための様々なタイプの装置およびそれに関連する方法が、当該分野において記載されている。このような装置は、1つ以上の特定の波長における吸光度の測定に基づく従来の近赤外(近IR)分析方法を用いる。

【0009】Yangらの米国特許第5,267,152号には、近赤外線拡散反射レーザ分光学を用いて血中ブドウ糖濃度を測定する非侵襲的な技術が記載されている。この装置は、「水透過ウインドウ(water transmission window)」(波長1300から1900nm)と呼ばれる、IRスペクトルの限られた一部のみを用いる。光学的に制御された光は組織源に照射され、積分球によって集光される。そして、集光された光は分析され、記憶された

参照校正曲線を用いて血中ブドウ糖濃度が計算される。

【0010】Rosenthalらの米国特許第5,086,229号には、静脈血あるいは動脈血との相互作用、または血液を含んだ身体の部分を透過させた後、近赤外エネルギーの分析を用いる、血液中のブドウ糖の測定装置が記載されている。(選択されたバンド域の)少なくとも1つの近赤外エネルギー源がサンプルを通過する経路に設けられている透過的技術が記載されている。ブドウ糖濃度の測定は、比およびギャップを一般的に用いて吸光度の質量係数を得る、定量分析アルゴリズムを用いて実行される。

【0011】Robinsonらの米国特許第4,975,581号には、公知の分析物濃度の赤外エネルギー吸収とサンプルの赤外エネルギー吸収との比較(すなわち、いくつかの波長における吸光度の差)に基づいて生体サンプルにおける分析物濃度を測定する方法および装置が記載されている。この比較は部分最小二乗分析あるいは他の多変量解析技術を用いて行われる。

【0012】Schlangerの米国特許第4,882,492号には、血液分析物濃度を非侵襲的に測定する方法および装置が記載されている。変調された赤外線は組織サンプル(例えば、耳たぶ)に導かれ、組織を通過するかあるいは皮膚表面に当たり、そこで赤外線は目的の分析物(ブドウ糖)によって分光学的に変調される。分光学的に変調された赤外線は分割され、分割された赤外線の一部は相関セルを通過し、他の一部は対照セルを通過する。これらのセルを通過する赤外線の強度は、サンプル中の分析物濃度を決定するために比較される。

【0013】さらに、複合サンプルにおける分析物濃度を決定する際に用いられる同様の装置が記載されている。

【0014】Nygaardらによる米国特許第5,252,829号には、赤外減衰測定技術を用いて乳汁サンプル中の尿素濃度を測定する方法および装置が記載されている。この方法および装置においては、尿素、脂肪、乳糖およびたんぱく質が吸収する別個の周波数バンドにおけるIR減衰に対して、(実質的に既知で一定の成分濃度を有する)乳汁サンプルが分析される。多変量解析技術が、部分最小二乗アルゴリズム、主成分回帰、多線形回帰、あるいは人工ニューラルネットワーク学習を用いて、既知の各成分の分光学的寄与を決定するために実行される。校正は、目的の分析物(尿素)の信号を妨害する成分の寄与を考慮して行われる。従って、Nygaardらには、複数の分析物の赤外減衰を測定し、バックグラウンドの分析物による選択された分析物の測定への影響を補償する(例えば、尿素信号に対するバックグラウンドの寄与を補償する)技術が記載されている。

【0015】Richardsonらによる米国特許第5,242,602号には、複数の活性あるいは非活性の水処理成分を検出するために、水系を分析する方法が記載されている。こ

れらの方法は、200nmから2500nmにわたる成分の吸光度あるいは発光スペクトルの測定、および複数の性能インジケータを定量化するために得られる分光学的データセグメントの抽出にケモメトリクス(chemometrics)アルゴリズムを適用することを包含する。

【0016】Rossらによる米国特許第4,306,152号には、濁っている液体サンプルまたは濁っていないが測定困難な液体サンプル中の成分の測定精度へのバックグラウンド吸収の影響(流体サンプルの全体のあるいは基準レベルの光吸収)を最小化するように設計された光学液体分析器が記載されている。この装置は、(目的とするサンプル成分の)特徴的な光学吸収における光信号を測定し、バックグラウンドの吸収を概算するために選択された波長における他の光信号を測定し、そしてそれらを引き算して信号のバックグラウンド成分の寄与を減少させる。

【0017】専門家のあるいは家での試験用途において、血液分析物濃度を低コストで正確に決定することは、上記の装置あるいは方法では不可能である。特に、公知の装置は、目的とする分析物と同じスペクトル領域において活性な他の分析物からの干渉を多数受けると、血液分析物濃度を正確に決定できない。

【0018】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の第1の目的は、種々のマトリックスのバックグラウンドおよび実質的な成分の妨害を有する水性媒体中における正確で信頼できる化学分析を可能にする光学的に活性な要素を提供することによって、当該分野における上記の問題点を解決することである。この光学的に活性な要素によって、医薬的、工業的および環境的な広範な用途について低コストで最適な分析物測定を可能にする。

【0019】

【課題を解決するための手段】分光分析装置は、医薬、自然科学的研究、工業用途などの広範な分野において用いられることが一般的に公知である。本発明のある局面では、水性媒体中の目的の化学分析物を定量化するために用いられ得るスペクトロメータ装置において用いられる光転送セルが提供される。この点に関して、光転送セルは、複雑な光学的バックグラウンドが存在する場合(例えば、妨害する物質が重大な測定誤差を生じさせる場合)、特にバックグラウンド物質の濃度が目的とする分析物の濃度を大幅に超える場合の測定に使用することがとりわけ意図されている。対象となる光転送セルは、様々な水性媒体において実行される広範な化学分析物分析に適用されることが分かる。

【0020】ある実施態様においては、正の相関フィルタシステムを備えた光転送セルが提供される。対象となるフィルタシステムは、近赤外線を受け取り、該近赤外線のうち特定の分析物と高い相関性を有するように選択された波長を通過させるように適合される。従って、光

転送セルは、体組織内の血液分析物の測定などの複合水性媒体における分析物濃度の測定に用いられ得る。関連する別の実施態様においては、近赤外線を受け取り、特定の分析物と高い相関性を有する複数の波長を選択的に通過させ得る正の相関フィルタシステムが提供される。

【0021】別の実施態様においては、複数のフィルタ層によって構成された正の相関フィルタシステムが提供される。各層は選択された光学的活性（吸光特性）を有し、それによってシステムは特定の分析物濃度と高い相関性を有するように選択された波長の集合を通過させ得る。特に好ましい実施態様においては、上記の正の相関フィルタシステムは、波長重み付け係数手段（wave length weighting factormeans）を備えた少なくとも1つの層を有している。このように、波長重み付け係数によって、通過した波長と特定の媒体中の分析物濃度との相関性が高くなる。

【0022】従って、所定のサンプルにおいてバックグラウンド成分によって生じる吸光妨害を克服するために、本発明は、目的とする分析物とは高い相関性を提供するが他のバックグラウンド吸光物質とは非常に低い相関性を提供するように設計された、多数の正の相関フィルタシステムを提供する。すなわち、正の相関フィルタ化は、「重み付けされた」波長を選択的に通過させる光学的に活性なフィルタを介した光パターンの伝送に関する。この場合、通過した波長は、所定のサンプルにおける目的とする分析物の濃度と密接に相関している。

【0023】本発明の別の局面では、正の相関フィルタシステムは、最小二乗分析、線形回転主成分分析（linear rotated principal component analysis (RPC)）、あるいは非線形遺伝アルゴリズム分析（nonlinear genetic algorithm analysis）などの数学的最適化技術を用いて総合して組み立てられる。従って、重み付け係数は、選択された分析物の元の吸光スペクトルに上記の最適化技術を適用することによって決定され得る。好ましい実施態様においては、正の相関フィルタは複数の層によって構成される。各層は重み付け係数によって与えられた適切な吸光特性を有し、ここで波長の集合を選択的に通過させるフィルタは目的となる分析物濃度との正の相関性に従って重み付けされている。

【0024】本発明のさらに別の局面においては、複合水性媒体中の分析物濃度を正確に測定するための装置が提供される。装置は、近赤外線源と、近赤線を該近赤外線源から識別される水性媒体まで反射して伝送する手段と、該水性媒体から反射され分光学的に変調された近赤外線を再び伝送する手段とを備えている。装置は、分光学的に変調された近赤外線を受け取り、その経路内に配置された光転送セルと連通したビーム経路に近赤外線を導く手段をさらに備えている。転送セルは、本発明に従って構成された正の相関フィルタを備えている。対象となる正の相関フィルタは分光学的に変調されたビーム

のうち、選択された分析物濃度と高い相関性を有する波長を選択的に通過させるように適合される。そして、通過した波長は、情報を受け取り該情報を波長の強度を表す信号に変換する手段（例えば、光検出器あるいは近赤外ホトダイオードアレイ）と連通し、その信号は分析物濃度を計算する手段に伝送される。

【0025】本発明の実施に際して、上記の装置は、本発明に記載されているような正の相関フィルタシステムのいずれかを有し得る。特定の実施態様では、対象となる装置は体組織における血液分析物濃度を測定するために用いられ得る。測定される血液分析物は、カルシウム、カリウム、ナトリウム、塩化物、重炭酸塩（CO₂）、水素イオン濃度（pH）、ブドウ糖、尿素（血液中尿素窒素すなわちBUN）、ヘマトクリットおよびヘモグロビンからなる群から選択され得る。近赤外線源は、好ましくは約1100nmから2500nmまでの範囲の波長を少なくとも有する光線を放射する。特に好ましい実施態様においては、装置は血中ブドウ糖などの血液分析物の非侵襲的分析において用いられ得る。

【0026】本発明のさらに別の局面では、ほ乳類被験体において血液分析物の濃度を測定する非侵襲的な方法が提供される。この方法は、（a）血液分析物を含有する媒体に近赤外線を導く工程と、（b）該媒体によって該近赤外線を反射し、分光学的に変調されたビームを生成する工程と、（c）該変調されたビームをビーム経路に配置された光転送セルを介して該経路に導く工程であって、該光転送セルは、該ビームを受け取り、該ビームのうち分析物濃度と高い相関性を有する波長を選択的に通過させるように適合された正の相関フィルタ手段を備えている、工程と、（d）該通過した波長の強度を測定し、該波長の該強度を表す信号を生成する工程と、（e）該信号を該分析物濃度の表示に変換する工程とを包含する。

【0027】ある場合においては、前腕領域の組織の経皮的な反射による血液中のブドウ糖の測定を可能にする、血液分析物を測定する非侵襲的技術が提供される。そのような測定によって、以前の指領域における透過的測定を用いて可能であった表示よりも、より均一に血中ブドウ糖を表示できるようになる。

【0028】

【発明の実施の形態】本発明を詳細に説明する前に、本発明は記載される装置あるいは方法の特定の構成要素に限定されるのではなく、変更されてもよいことが理解されなければならない。また、本明細書において用いられる専門用語は、特定の実施態様を記載する目的のみに用いられ、限定することを意図するものではないことも理解されなければならない。本明細書および添付の特許請求の範囲において用いられるように、特に明確なことわりがないならば単数形「a」、「an」および「the」は、複数の対象物も含むことに留意されたい。従って、例え

ば、「an analyte」が指示するものは分析物の複数の混合物を包含し、「an optical transfer cell」が指示するものは2つ以上のそのような光学伝送セルを包含し、「反射により光線を伝送する手段(a means for reflectively transmitting radiation)」は2つ以上のそのような手段を包含し、「a wavelength」は2つ以上の波長を包含し、「a chemometrics algorithm」は2つ以上のそのようなアルゴリズムを包含する。

【0029】以下の本明細書および特許請求の範囲において、以下の意味を持つように定義される多くの用語について言及する。

【0030】本発明において用いられるように、「対照サンプル」は、既知の濃度の目的の分析物を含有する水性組成物を指す。「標準」サンプルあるいは「校正」サンプルは、分析物に対する測定システムの応答を明確にするために用いられる対照サンプルである。校正対照はそれ自体、典型的には、分析器具が所定の制限範囲内で作動しているかを示す様々な標準のいずれか1つであり、それによって所定の制限範囲からのずれを修正するための分析的測定システムの調整が行われ得る。

【0031】以下では、「校正」は、正確で精密な予測を行う手段を展開するという目的で、器具による応答を目的とするマトリックスの濃度あるいは特性と関連づけるプロセスを指す。校正工程は、濃度と分光学的応答との関係をモデル化する数学的変換によって測定を直接解釈する。

【0032】校正方法は、評価技術と分類技術とに分けられる。「評価技術」は分析物濃度のレベルを予測するプロセスに関連し、「分類技術」はサンプルがいくつかの事前に定義されたグループのいずれに属するかを決定する。評価方法は、濃度の測定が望まれる用途において特に有用である。評価を行うために器具を校正するためには、校正セット（例えば、対照セット）と称される、既知の濃度による例示的な測定セットを備える必要がある。このセットはm個のサンプルから構成される。各サンプルはn個の器具変数を有し、従ってm×n行列(X)に含まれ、かつ、濃度の情報を含むm×1ベクトル(y)に含まれる。アプリオリな情報が測定と濃度とが線形な関係にあることを示す場合、校正プロセスは

【0033】

【数1】

$$\hat{y} = Xb$$

【0034】が事前に定められた規準によるその最適な評価であるように、n×1変換すなわちマッピング

(b)を決定しようとする。評価技術は当該分野において公知であり、重回帰、部分最小二乗重回帰、主成分重回帰および回転主成分重回帰を包含する。

【0035】測定の分類は、パターン認知の主要な焦点となる。各サンプルのクラスが既知である校正セットXを仮定すると、分類方法は未知の測定の分類を可能にす

る校正モデルを開発するために用いられる。分類方法は一般的に当該分野において公知であり、テンプレートおよび類似度の測定を用いるテンプレートマッチング、測定のローテーションによって与えられたクラスの中のサンプルの分類を最適化する判別分析を含む。

【0036】校正モデルの一般的な妥当性は、個々の測定、すなわち校正手順において用いられない「試験セット」の濃度を評価することによって証明され得る。校正で利用可能なサンプル数が制限されている場合、データセットはセグメント化され、データセットの一部は訓練セットとして用いられ、残りのデータは試験セットに用いられ得る。

【0037】「ケモメトリクス (Chemometrics)」は、化学分析用途における数学的技術、統計力学的技術およびパターン認識技術に関する。例えば、Brownら、(1990) Anal. Chem. 62:84-101を参照。本発明においてケモメトリクスは、最新式信号処理技術および校正技術を用いる非侵襲的医学診断計測器を開発し、それらを用いる状況において実行される。信号処理は、分析信号における物理的に重要な情報のアクセス性を向上させるために用いられる。信号処理技術の例としては、フーリエ変換、1次および2次導関数、およびデジタルあるいは適応フィルタリングが挙げられる。ケモメトリクスの状況において、「校正」は、定性を行うためにデータ測定を化学的濃度に関連づけるプロセスを指す。特に、ケモメトリクス方法を用いた統計的校正は、複雑なデータのセットから特定の情報を抽出するために用いられ得る。そのような校正方法は、線形重回帰、多重線形重回帰、部分線形重回帰、および主成分分析を包含する。他の用途においては、校正は人工ニューラルネットワーク、遺伝アルゴリズムおよび回転主成分分析を用いて実行され得る。

【0038】複合化学マトリックスの1つ以上の構成要素について情報を検出する計測器は、1つ以上の化学構成成分に固有の情報を明らかにするために分析アルゴリズム（例えば、ケモメトリクスを用いて得られるようなアルゴリズム）に依存しなければならない。ケモメトリクス技術は、未知のサンプルを校正された標準およびデータベースと比較し、クラスター分析の最新の形態を得て、統計的および数学的モデルにおいて情報として使用され得る未知のサンプルからの特徴を抽出するために用いられ得る。

【0039】本発明の実施においては、UV-可視-NIR分光から得た情報を用いた化学分析物濃度の定量的決定はコンピュータアルゴリズムを用いて行われ得、そのコンピュータアルゴリズムのパラメータは「学習セット」と称される一連のケモメトリック校正を用いて決定される。学習セットは、一般的に、アルゴリズムのパラメータを決定するために用いられる多数の既知の（例えば、対照）サンプルに基づいている。いずれか一つの学習セットで必要とされるサンプル数は、サンプルマトリ

クスの複雑さ、および存在する分光学的妨害の数の関数である。他に考慮されることは、アルゴリズムで用いられる従属変数の数を含む。一般に、1つの学習セットにおけるサンプル数は、用いられる従属変数の数の少なくとも10倍でなければならない。既知および未知の妨害が存在する場合、多数のサンプル較正により妨害の影響を最小化しようとする。従って、学習セットによる解は、実際の測定において生じる妨害および変動性を示すものとなる。

【0040】主成分分析(PCA)は、複合マトリクスにおける化学分析物の分光測定にケモメトリクス技術を適用した場合に行われ得るデータ整理方法の一つである。PCAは、ある成分を他の成分から区別する情報を保持しながら、多数の相互に関連づけられた変数の次元を減じるために用いられる。この次元の削減は、相互に関連づけられた変数(例えば、吸光スペクトル)の元のセットを、元のセットにおける情報の大半を表す相互に関連づけられていない主成分(PC)変数の実質的により小さいセットへ固有ベクトル変換することを利用して行われる。変数の新しいセットは、初めのいくつかの変数が元のすべての変数に存在する変動の大半を保持するように順序づけられる。例えば、Jolliffe, L.T., Principal Component Analysis, Springer-Verlag, New York (1986)を参照されたい。より詳細には、各PCは元の測定変数すべての線形結合である。初めのPCは、観察された変数の最大分散方向へのベクトルである。それに続くPCは、測定データの最大変動を表し、かつ、前に計算されたPCに直交するように選択される。従って、PCは、重要性の高いものから順に並べられている。

【0041】「重み付け定数」という用語は、当該分野において公知の他の技術の中で、部分最小二乗回帰および/あるいは主成分回帰の波長係数、あるいは未知のサンプルについて値(分析物濃度など)を計算するために用いられ得る統計的較正から得られるいかなる定数も含むことを意味する。「波長重み付け係数」は、分光データから波長に特有の情報を抽出し得る光転送セルあるいは光フィルタ手段の構成に用いられる重み付け定数の一例である。波長に特有の情報は、分析(例えば、分析物濃度測定)が行われるサンプルに関連する所望の値を決定するために用いられ得る。波長重み付け係数は、個々のフィルタ密度(例えば、ニュートラルあるいは波長特異的フィルタ密度)、フィルタ厚みなどとして例示され得、このようなパラメータは上記の統計的較正技術を用いて決定される。

【0042】「光転送セル」は、可視スペクトル領域、紫外スペクトル領域あるいは赤外スペクトル領域において照射された光線を部分的に吸光する、あらゆる光学的に活性な要素を包含する。この場合、吸光は波長に対して選択的である。本発明の目的のためには、部分最小二乗回帰分析あるいは主成分回帰分析から得られた吸光特

性を有する光フィルタ手段を一般的に有している。光フィルタ手段は、照射源から1つ以上の波長を選択的に通過させるために用いられ、該波長は選択された分析物濃度と高い相関性を有している。「高い相関性」あるいは「密接な相関性」という用語は、特定の波長における吸光スペクトルと特定の分析物濃度との定量的関連を指し、2つの変数は0.9以上の相関係数(r)を有している。

【0043】「相関分光測定」は、未知量の目的の分析物を含有するサンプルセルおよび測定されるべき分析物を特定量含有する対照セルに光線を通過させる分光測定法を指す。各セルを通過した光線の強度を検出することによって、光線の強度差を表す信号が生成され得、この光線の強度差はサンプル中の分析物濃度に比例する。

【0044】相関分光測定において用いられるサンプルセルが、測定される分析物の最大予測濃度範囲に対応する選択されたバンド域にわたって光線を遮断するのに十分な吸光スペクトルを有する光フィルタを備えている場合に、「負の相関フィルタ」が定義される。従って、分析物のレベルがサンプル中で変化しても、フィルタが分析物に固有の吸光バンドにおける光線すべてを遮断するので負の相関フィルタを通過する光線は影響を受けないままである。

【0045】相関分光測定において用いられるサンプルセルが、他の吸光分析物ではなく目的となる分析物に対応する特定の波長の光線を通過させるのに十分な吸光スペクトルを有する光フィルタを備えている場合に、「正の相関フィルタ」が定義される。従って、正の相関フィルタによって、測定されるサンプル中の分析物濃度と高度に関連づけられた最適転送関数が与えられる。理想的な正の相関フィルタは、目的とする分析物と完全に相関し(すなわち、相関係数 r が+1.0)、あるサンプル内の妨害を生じる他の吸光分析物とは全く相関しない(すなわち、 r が0.0)。本発明において、正の相関フィルタの総合的な組み立ては、上記のような適切な波長重み付け係数を決定するためにケモメトリクス技術を用いて行われる。

【0046】「ニュートラル密度フィルタ」は、平坦な吸光スペクトルを有する標準的光フィルタ手段を指す。ニュートラル密度フィルタは、フィルタシステムにおいて相関フィルタと共に用いられ、選択された波長における目的とする分析物の吸光度を減衰させる重み付け係数が与えられ、システムが提供する相関性の正確さがさらに向上する。ニュートラル密度フィルタは、目的の範囲におけるすべての波長で同等に光線を減衰させるのに十分な吸光スペクトルを有し得る。相関分光測定において用いられる対照セルは、ニュートラル密度フィルタを備え得る。

【0047】本発明で用いられるように、用語「水性媒体」は、水に関連する、水で形成されている、あるいは

水を含有するあらゆる基質を包含する。従って、水性媒体は、水が主要成分である媒体、水が約50%の量で存在する媒体、および水が溶媒であり約50%未満の量で存在する溶液を含む。本発明において、水性媒体は、具体的には、ほ乳類組織を包含するように定義される。

【0048】「血液分析物」という用語は、近赤外領域で吸光する血液構成成分を指し、血液分析物の測定は患者の監視および健康管理の提供において有用である。

【0049】本発明で用いられるように、「近赤外」あるいは「近IR」という用語は約660nmから約3000nmまで、より好ましくは約1050nmから約2850nmまで、最も好ましくは約1100nmから約2500nmまでの範囲のスペクトルにおける光線を含む。

【0050】「バックグラウンド吸光度」という用語は、分析される水性サンプルの光学的吸収の全体的レベルあるいは基本レベルに関連し、選択された構成成分の吸光度は、1つ以上の特性波長において、この選択された構成成分の濃度を示す程度にバックグラウンドの吸光度からはずれる。バックグラウンド吸光度のレベルが、例えば多数の妨害する構成成分が存在する複合水性媒体中のように、選択された構成成分の特性吸光度に関して高い場合には、特性波長における目的の構成成分の吸光度のわずかな変化の量を正確に測定するために、本発明において記載されているケモメトリクス技術を適用することが必要になる。これは、目的の構成成分全体の濃度が水性媒体に関して低い用途（例えば、血液分析物構成成分の測定）に特にあてはまる。

【0051】一般的方法

動物組織あるいは血液サンプルの分光分析において存在するような複雑なスペクトルのバックグラウンドにおいては、妨害する物質が重大な測定誤差を生じさせ得る。従って、本発明の第1の目的は、分析物の正確な評価を行うために最適な波長の重み付けを与えるように光学的に活性な要素（例えば、光転送セル、あるいは正の相関フィルタシステム）を設計することである。最適な正の相関フィルタの総合的な組み立ては、本発明に従い、2つの数学的技術、すなわち回転主成分（PRC）分析および最小二乗分析を用いることによって実現され得る。

【0052】A. 回転主成分分析方法

RPC分析は元のスペクトルの固有ベクトル変換を用い、1セットの直交非相関主成分（PC）変数を得る。そして、これらのPCは目的の分析物とそれぞれ相関させられる。次に、一連の直交回転によって、一つの回転した主成分が特定の目的の分析物についてのすべての情報を含み（最大のr）、他の主成分は情報を全く含まない（r=0）ようにこれらの主成分は変換される。この回転PCを元のスペクトルに関連づけるパラメータベクトルは、最適な正の相関フィルタのための波長重み付け係数を与える。

【0053】1. 固有ベクトル変換

固有ベクトル分析（あるいは主成分分析）は、新しいデータベクトル（X'）を形成するための元のデータベクトル（X）の回転を行う。Aはm×m行列であり、かつmは元のベクトル（X）における要素の数であるとき、新しいデータベクトル（X'）は以下のように表され得る。

【0054】

【数2】

$$X' = AX$$

【0055】行列（A）は、目的のデータ母集団からの1セットの代表的なサンプルの分散行列あるいは相関行列から得られる。分散行列は、サンプルデータセットから計算される。そして、この分散行列は、対角化プロセスにより、行列の列が固有値として公知である1セットの根によって順序化されている新しいPC行列に変換される。この新しい行列（A）の水平方向のベクトルが固有ベクトルと称される。対象となる行列は、元の分光データベクトルを、独立した非相関変数の変換されたベクトルに変換するために用いられ得る。この点に関して、（血液などの）複合化学サンプルの近赤外分光分析において、独立の概念は、妨害する化学分析物の影響を除去するために重要である。特定の分析物に関連する非相関変数は、分析物濃度の正確な評価の手段となる。

【0056】上記の変換によって、特定の分析物に固有の非相関変数は与えられず、多数の異なる分析物と異なる程度に相関する、減少レベルの分散の非相関変数が生成される。

【0057】2. 最大分析物相関に対する主成分回転

典型的には、上記PC分析から得られたPCのうちの2つから4つは、元の変数の分散の85%から98%を示している。これらの高い分散変数は、特定の分析物と強く相関している必要はない。ほかの分析物あるいはマトリクスの影響により、吸光度がより大きく変化し得る。依存して変化し得る分析物の相関行列は、一連のPC対を回転させるための簡便な基礎を提供し、特定の分析物をより完全に「説明する」1つの変更されたPCを生成する。従って、特定の分析物に関連する変更されたPCは、分析物濃度の正確な評価のためのパラメータを供給する。

【0058】PCの各対は平面を定義する。平面を定義する2つのPCは、2つのPCを元のPC対の情報内容すべてを有する1つのPCに変換するために回転され得る。この変換を達成するための1つの方法は、以下の計算手順を実施することである。

【0059】まず、特定の分析物について最も高度に相関された2つのPCが選択される。このPC対は、1つのPCが元のPC対の情報内容全てを含みまで回転せられる。回転角は包括的な一連の実験を用いて反復的に決定され得るか、あるいは、反復を行わずに分析的に決

定され得る。従って、PC₁に対して、 $R_1^2 + R_2^2$ 、およびPC₂に対して、 $R_2^2 = 0$ である。

【0060】この手続きを継続し、次に高度に相関されたPC (PC₃) が選択され、PC₁と共に以下のようになるまで回転させられる。

【0061】PC₃に対して、 $R_3^2 = R_3^2 + R_1^2$ 、およびPC₁に対して、 $R_1^2 = 0$

上記の一連の回転は、すべての分析物相関ベクトルが処理されるまで繰り返される。一連の回転によって生成される回転された一つのPCは、ある目的の分析物に対する情報をすべて含み (最大の r)、他のPCは情報を全く含まない ($r=0$)。さらに、対象となるPCは、サンプル中の他の光学的に活性な分析物によって生成される吸光度の寄与とは無関係である。この回転されたPCを元のスペクトルに関連づけるパラメータベクトルによって、最適な正の相関フィルタ (光転送セル) のための波長重み付け係数が与えられる。

【0062】B. 最小二乗分析方法

最小二乗分析方法の用途においては、最適な転送関数が直接得られる。

【0063】 x_i 、但し $i=1, n$

であるベクトルの集合が与えられると、 $x_i^T v$ が c_i (x_i に対する濃度値) に対してプロットされたときに $x_i^T v$ ができるだけ直線に近くなるようにベクトル (v) が決定されなければならない。従って、 a および b も、すべての i に対して、 $a x_i^T v + b = c_i$ であるように決定されなければならない。

【0064】実際には等式は成り立たないので、最小二乗の意味において、すべての i に対して、 $|1 a x_i^T v + b - c_i|$ の最小値が受け入れられなければならない。従って、この問題は以下のように公式化される。行列 (A) は、

【0065】

【数3】

$$A = \begin{pmatrix} x_1^T \\ x_2^T \\ \vdots \\ x_n^T \end{pmatrix}$$

【0066】のように形成され、ベクトルは、

【0067】

【数4】

$$C = \begin{pmatrix} c_1 \\ c_2 \\ \vdots \\ c_n \end{pmatrix} \quad \bar{b} = \begin{pmatrix} b_1 \\ b_2 \\ \vdots \\ b_n \end{pmatrix}$$

【0068】のように形成される。

【0069】目的関数が、

【0070】

【数5】

$$\min (a, \bar{b}, v) = ||aAv + \bar{b} - c||$$

【0071】と書き換えられ、そして

【0072】

【数6】

$$\bar{v} = av$$

【0073】とすると、上記の関数は

【0074】

【数7】

$$\min \bar{v}, \bar{b} \quad ||A\bar{v} + \bar{b} - c||.$$

【0075】のように整理される。

【0076】そして、

【0077】

【数8】

$$\bar{A} = \begin{pmatrix} A \\ b^T \end{pmatrix} \quad \bar{v} = \begin{pmatrix} v \\ 1 \end{pmatrix},$$

【0078】のように定義すると、問題は

【0079】

【数9】

$$\min (\bar{v}) = ||\bar{A}\bar{v} - c||.$$

【0080】となる。

【0081】この関係式は公知であり、

【0082】

【数10】

$$\bar{v} = (\bar{A}^T \bar{A})^{-1} \bar{A}^T c$$

【0083】という解を有している。

【0084】従って、ベクトル

【0085】

【数11】

$$(\bar{v})$$

【0086】は、正の相関フィルタにおける光転送関数を実行するための最適な重み付け関数である。

【0087】多数のサンプルにわたって決定されたので、回転主成分方法および最小二乗分析方法は両方とも

実質的に同様の光転送関数を生成するように思われる。しかし、サンプルセットがより限定されている場合には、最適な転送関数は本質的に直交しているので回転主成分方法がより有効である。次いで、転送関数は、本発明の正の相関フィルタについてパラメータを決定するために用いられる。

【0088】上記の正の相関フィルタは、本発明においては、近赤外スペクトロメータ装置を用いた複合スペクトル媒体から分析物の濃度情報を抽出するよう構成された様々な装置において用いられる。多数の近赤外スペクトロメータ、フーリエ変換近赤外スペクトロメータ、および従来設計の改変赤外スペクトロメータが本発明の実施において用いられ得る。オペレーションの好ましいモードは反射である。適切なスペクトロメータは、Perstorp Analytical (Silver Spring, MD) から入手可能であるNIR-Systemsモデル5000分析器およびBrimrose (Baltimore, MD) から入手可能であるLuminar 2000分析器を含む。サンプリング技術、測定技術、および信号処理技術は従来のものであってもよく、これらの技術は当業者に公知である。

【0089】次に、図1を参照すると、複合水性媒体中の分析物濃度の測定装置が、一般的に符号10で示されている。測定装置は、約600nmから約2500nmの範囲内の近赤外(近IR)線のスペクトルを生成し得る照射源12を有している。多数の適切な照射源、例えば、干渉フィルタに向かって光を照射する白熱光源、(関連づけられたチョップホイールによって変調された)ハロゲン光源、レーザー光源、レーザーダイオードアレイ、あるいは高速発光ダイオード(LED)アレイなどが当該分野において公知である。

【0090】光源12から照射された光線は、サンプルインターフェース光学手段14に向かい、そこで光線は反射され目的の血液分析物を含有する媒体16に送られる。光線が媒体を識別すると、分光学的に変調された光線が別のサンプルインターフェース光学手段18を介して再び装置10に送られる。装置10は、光線が媒体に導かれ、その変調された光線が当該分野において公知の光学的に活性な手段20(例えば、レンズ、あるいはビーム偏向光学系などの集光手段)を用いて再び装置に送られるように、媒体16と密接にインターフェースするように設計されている。あるいは、サンプルインターフェース光学手段14および18は、より遠い媒体のインターフェースを可能にするために、装置と結合した光ファイバ導波路を備え得る。単一の光ファイバの束が媒体へおよび媒体から光線を送るために用いられる他の構成が与えられる。この単一の光ファイバの束の端部に配置されたオプトロード(optrode)は、近赤外線をサンプル媒体16に伝送し、サンプル媒体から光ファイバを介して装置10に戻ってくる分光学的に変調された光を受け取る。サファイアあるいは高級水晶は近赤外スペクトル

領域において非常に良好な伝送特性を有するので、上記の光ファイバ導波路における光学要素として用いられ得る。他の適切な光ファイバ導波路は、当該分野において公知のフッ化物ベースのシステムを含む。

【0091】上記の各構成において、サンプルインターフェース光学手段14からの光線は、近赤外線がサンプルの構成成分と相互作用し、近赤外線の吸光、分散、拡散および反射が行われる媒体16に向かう。そして、この分光学的に変調された光線は集光され、装置10に導かれる。

【0092】そして、サンプルインターフェース光学手段18によって伝送された分光学的に変調された光線は、光線を受け取りビーム経路に導く、集光レンズなどの手段22に向かう。ビーム経路は、回折格子システムあるいは選択フィルタリング手段などの、選択された波長を通過させる手段24と連通している。回折格子システムを用いることによって、目的の分析物と関係がない波長を除去することが可能になり、光線が個別の波長に分割される。手段24を通過した光線は、ビームスプリッタ26を通過することによって符号28および30でそれぞれ示される2つのビームに分割される。適切なビームスプリッタ手段は、当該技術で公知であるようなミラー構成を含む。

【0093】ビームスプリッタ26からの第1のビーム28は、ビーム経路中に配置された光転送セル32に伝達される。光転送セル32は、ビーム28から分光学的に変調された近赤外線を受け取り、この近赤外線から選択された分析物濃度と高い相関性を有している1つ以上の波長を選択的に通過させるのに十分な吸光スペクトルを有する正の相関フィルタシステムを備えている。正の相関フィルタシステムは、目的の分析物を含有するサンプルの元のスペクトルの部分最小二乗あるいは主成分回帰を用いて決定される吸光特性を有する1つ以上の光学的に活性なフィルタ手段を備えている。

【0094】正の相関フィルタシステムは、少なくとも1100nmから2500nm範囲の光線を伝送し得る適切な基質を用いて構成され得る。基質層は、当該分野では慣用技術である金属および/あるいは酸化物の1つ以上の層で一般的に被覆されている。そのような被膜は、当該分野では公知であるエマルジョン法あるいは化学蒸着(CVD)法を用いて基質に付与され得る。好ましい実施態様においては、正の相関フィルタシステムは、回転主成分分析法あるいは最小二乗分析法を用いて決定された最適重み付け関数に比例する光学濃度のスペクトル線を有するフォトグラフマスクを備える。ある特定のフィルタシステムは、波長重み付け係数手段を有するフィルタ密度および/あるいは厚さを有し、この重み付け係数によって、通過した波長と選択されたサンプル媒体中の分析物の濃度との正の相関性が高くなる。重み付け係数手段はケモメトリクスを用いて決定される重み

付け定数の一実施態様であり、該定数によって、分光データから波長に固有の情報を抽出し得る光フィルタの構成が可能になる。そして、波長に固有の情報は、分析物濃度を容易に決定するために用いられ得る。

【0095】従って、光転送セル32によって、複雑なスペクトルバックグラウンド（例えば、媒体中の妨害する構成成分が重大な測定誤差を生じさせ得るようなバックグラウンド）を有する水性媒体などの様々な複合媒体中の分析物濃度の測定が可能になる。特に、光転送セル32は、大量のバックグラウンド吸光が存在し、目的の特定の構成成分の吸光が1つ以上の特性波長でバックグラウンド吸光から構成成分の濃度を示す程度までずれる用途において用いられる。目的の構成成分のレベルが媒体に関して低い場合、そのような光転送セルに対する必要性はより大きくなる。

【0096】ある用途においては、光転送セル32は、血液分析物濃度の決定に用いられ得る。血液分析物は、インビトロサンプル媒体（例えば、血液サンプル）、あるいはインビボ組織サンプルに存在し得る。特定の用途においては、目的の血液分析物は、血液電解質（例えば、カルシウム、カリウム、ナトリウム、塩化物、重炭酸塩（CO₂））、血液水素イオン濃度（pH）、ブドウ糖および尿素（BUN）などの血液中に存在する有機化合物、あるいはヘマトクリットあるいはヘモグロビンなどの血液構成成分である。上記の各デバイスにおいて、光転送セル32は、目的の特定の分析物の濃度を決定するために総合的に組み立てられた正の相関フィルタシステムを有している。当業者によって容易に理解されるように、光転送セルは、装置10に取り外し可能に搭載され、それによって異なる分析物を定量化しようとするときに、様々な異なるセルが装置に取り付けおよび取り外しされ得る。

【0097】さらに図1を参照すると、光転送セル32によって通過させられた相関された波長は、光情報（相関された波長）をその情報の強度を表す信号に変換する検出手段34によって受け取られる。ある装置においては、検出手段34は、約1100から少なくとも2500nmの波長の範囲を1nm毎にスキャンし得る硫化鉛（PbS）光検出器を備えている。そのような検出手段は、通過した光線（波長）をこれらの波長の強度を表す信号に変換する。

【0098】ビームスプリッタ26からの第2のビーム30は別の検出手段36と連通し、それによってスペクトル情報はその強度を示す信号に変換される。分光学的に変調された光線の第2のビーム30は、該ビームの経路に配置された対照光転送セル38を通過し得る。対照セル38は、近赤外波長の選択された範囲にわたって均一に光線を十分に減衰する吸光特性を有するニュートラル密度フィルタ手段を有し得る。検出手段34および36からの信号は、これらの信号を例えば、正の相関フィ

ルタから得られた相関された波長とニュートラル密度フィルタから得られた減衰された波長との差を示すデジタル信号などのデジタル信号に変換する手段40と連通される。より具体的には、信号はデジタルへの変換を行うアナログ/デジタル変換器（A/D）と連通している。そして、デジタル情報はマイクロプロセッサ42に容易に入力され、実際の分析物濃度が計算される。濃度は、デジタル表示手段44によって簡便に視覚化され得る。

【0099】光転送セル32および38からの光線を受け取りビーム経路に導き得る、符号46および48でそれぞれ示される第1および第2の光線集光手段などの様々な選択的構成成分が装置10で用いられることが当業者には明らかである。ある装置においては、そのような集光手段は集光レンズなどを有し得る。あるいは、装置10は、例えば、分割ビーム28および30からの分光学的情報を受け取り得る単一の検出手段を備え得る。

【0100】次に、図2を参照すると、複合水性媒体中の分析物濃度を測定するための別の装置が一般的に符号60で示される。この装置は、約660nmから約2500nmの範囲内の近赤外（近IR）線のスペクトルを生成し得る照射線源62を備えている。照射線源62からの光線は、光線を受け取りビーム経路に導きおよび/あるいは選択された波長を通過させる、集光レンズ、選択フィルタリング手段などの光学的に活性な手段64に伝送される。ある場合においては、光学的に活性な手段64はモノクロメータを備え得、マイクロコンピュータから得られる制御信号は、ビーム経路に対するモノクロメータの位置を測定するために用いられる。

【0101】手段64から出射した近赤外線はビームスプリッタ66を介して連通し、それによって光線はそれぞれ符号68および70で示される2つのビームに分割される。ビームスプリッタ66からの第1のビーム68は、未知の濃度を有する目的の分析物を含有するサンプル媒体72に伝送される。図2において、サンプル媒体72は、目的の近赤外線領域において光線を伝送し得る好適な基質で形成されているサンプルセルを備えている。ある場合においては、サンプルは血液血清サンプルを含み得、血液分析物の濃度を決定することが望ましい。あるいは、第1のビーム68は、上記のような直接インターフェース手段あるいは間接インターフェース手段（例えば、光ファイバ導波路手段）を用いて組織表面などのサンプル表面に伝送され得る。このように、組織サンプル中に存在する血液分析物の濃度は、組織サンプルと相互作用した光線の吸光スペクトルの反射的近赤外測定を用いて、非侵襲的に決定され得る。

【0102】（目的の分析物を含む）サンプルの構成成分と相互作用した分光学的に変調された光線は集光され、ビーム経路に配置された光学転送セル74に導かれる。光学転送セル74は、光線を受け取り、かつ、目的

の分析物の濃度とは高い相関性を有するが、サンプル中に存在する妨害する構成成分とは相関性を実質的に有さない、1つ以上の波長を光線の中から選択的に通過させるのに十分な吸光スペクトルを有する正の相関フィルタシステムを備えている。光学転送セル74から出射した光線は、分光学的に変調された光線をその光線の強度を示す信号に変換する検出手段76によって受け取られる。検出手段は、PbS光検出器などの広域スペクトル光検出器を備え得る。

【0103】さらに図2を参照すると、ビームスプリッタ66からの第2のビーム70は、ビーム経路に配置されている光学的に活性なエレメント78に伝送される。ある構成においては、光学的に活性なエレメント78は、近IR波長の選択された範囲にわたって同等に光線を減衰させるのに十分な吸光特性を有するニュートラル密度フィルタ手段を備えている。別の構成においては、光学的に活性なエレメント78は、光学転送セルエレメント74の吸光スペクトルと同じ吸光スペクトルを有する正の相関フィルタシステムを有する光学転送セルである。光学的に活性なエレメント78から出射される光線は、光線をその強度を表す信号に変換する検出手段80によって受け取られる。

【0104】正の相関フィルタシステムは、上記のように構成され得る。従って、対象となるフィルタは、特定の分析物濃度と高い相関性を有する1つ以上の波長を選択的に通過させ得る吸光特性を与える光学的に活性な被膜を有する1つの基質層を備え得る。好ましい実施態様においては、正の相関フィルタシステムは複数のフィルタ層を備え、各層は、所望の吸光特性を得るのに適切な選択されたフィルタ密度および/あるいはフィルタ厚みを有する。ある場合においては、システムの少なくとも1つの層は、波長重み付け係数手段を有するフィルタ密度および/あるいは厚みを有し、この重み付け係数によって、通過した波長と選択されたサンプル媒体中の分析物の濃度との正の相関性が高くなる。

【0105】そして、検出手段76および80によって生成された信号は、これらの信号を、光源62から出射された光線とサンプルから出射された対応する分光学的に変調された光線との強度比を示すデジタル信号に変換する手段82と連通される。このように、光源62から出射された光線の強度変化は、システムから得られる測定における誤差を生じさせる可能性のある原因をなくするために、修正され得る。さらに、信号比はデジタル変換され得、当該分野において公知の方法を用いた内部マイクロプロセッサシステム84あるいは関連システムを用いて分析物濃度を決定するために分析され得る。

【0106】特に好ましい実施態様においては、マイクロプロセッサは、ケモメトリクスアルゴリズムを強度比信号に適用することによって、分析物濃度を計算する。適切なアルゴリズムは、目的の分析物の元の吸光スペク

トルの最小二乗分析あるいは回転主成分分析などの上記のケモメトリクス技術を用いて決定され得る。

【0107】本発明の別の局面においては、血液分析物の濃度を測定する非侵襲的方法が提供される。この方法は、一般的に上記のような近赤外スペクトロメータ装置を用いる。特に、近赤外線が目的の血液分析物を含有する媒体に導かれる方法が提供される。ある場合では、光線は被験体の前腕などの組織の皮膚表面に照射される。光線が表面付近の組織物質によって吸光され拡散光線として反射されるように、光線は組織に対して傾斜して照射される。このように、血液および組織構成成分による赤外吸光の結果として、光線は分光学的に変調される。識別を行う近赤外線の一部が吸光され、分散され、拡散され、組織源に含有される血液構成成分から反射される。この分光学的に変調された光線は、光学的に活性な各血液構成成分に対して固有の情報を含んでいる。しかし、組織の化学的および物理的マトリクスが複雑であるために、分析物に固有の情報を抽出するために除去されあるいは明らかにされなければならない大量のバックグラウンドスペクトル情報も得られる。媒体を識別するために用いられる近赤外線は、好ましくは約1100nmから2500nmの範囲の光線を包含する。

【0108】本発明の別の好ましい局面においては、非侵襲的方法は上記の前腕の経皮的測定技術を用いて血液中のブドウ糖レベルを決定するために提供される。血液中のブドウ糖分子の振動運動は、拡散反射近赤外線を用いて測定され得るが、この場合、振動運動は倍振動および結合振動を含む回転運動および並進運動を包含する。これらの振動のうちで、倍振動が最も重要である。

【0109】前腕領域で行われるそのような経皮的反射測定によって、指領域における透過的近赤外線測定を用いて行われる従来技術の方法よりも、より均一に血中ブドウ糖を表示することが可能になる。指領域における近赤外光透過は、動脈血、静脈血および毛細血管血の混合血のみならず骨、軟骨、および他の皮下物質と相互作用する。これに対して、腕領域の反射的測定はほとんど毛細血管血液（および間隙流体）のみに限定される。毛細血管、静脈および動脈の血中ブドウ糖濃度はわずかに異なっていることが公知であるので、1つの血液状態を測定することによって（例えば、前腕の経皮的測定において）血液中のブドウ糖がより一貫して監視される。腕領域の反射的測定は、センサの配置場所およびローテーションが変化すると誤ったスペクトル測定が行われる指の透過的測定よりも、センサの配置場所に影響されにくい。さらに、人種差および個人差によって皮膚の色素沈着が異なるので、透過的近赤外領域（例えば、800nmから1000nm）においては吸光度が異なるが、反射的近赤外領域（例えば、1000nmを超える）においては吸光度は異ならない。

【0110】上記の各方法においては、目的の分析物を

含有する媒体に導かれた近赤外線は媒体によって反射され、光線の分光学的に変調されたビームが得られる。この分光学的に変調された光線は、ビーム経路に配置された光転送セルを介してビーム経路に導かれる。光転送セルは、詳細に上記したような正の相関フィルタシステムを有する。

【0111】従って、本発明は、分光学的に変調された近赤外線を受け取りそこから1つ以上の波長を選択的に通過させるように構成された正の相関フィルタシステムを提供する。通過した波長は、分析物濃度と高い相関性を有するように選択される。この方法は、通過した波長の強度を測定し、波長の強度を表す信号を生成することをさらに包含する。そして、得られた信号は、当該分野において公知の方法を用いて分析物濃度の表示に変換され得る。好ましい実施態様においては、分析物濃度は、得られた信号にケモメトリクスアルゴリズムを適用することによって決定される。

【0112】

【実施例】本発明を特定の好ましい実施態様に関連して記載してきたが、上記の記載だけではなく以下の実施例も本発明の範囲を例示するものであって本発明の範囲を制限するものではないことが理解されなければならない。本発明の範囲内の他の局面、利点および改変は、本発明が関連する分野の当業者に明らかである。

【0113】(実施例1) 測定方法の正確さを評価し上記のケモメトリクス技術のための訓練セットデータを開発するために、血液分析物濃度の経皮的近赤外反射測定を試験所における患者の血液サンプルの実際の試験と並行して行った。より具体的には、1100から1800 nm範囲において反射的に動作する近赤外ホトダイオードアレイ分析器を、2つの異なる患者集団(それぞれ、Bethesda Naval Hospital(Maryland)およびFroedtert Lutheran Memorial Hospital (Milwaukee))を試験する

ために用いた。試験装置には、シャッターおよび減衰器手段を介して光ファイバ手段と結合されたハロゲン光源を用いた。シャッター手段によって、関連づけられた光検出器アレイが暗い場所で信号の読み取りを行うのに十分な光遮断が可能になった。1100 nmから1800 nmのスペクトル領域における近赤外線を、患者の(前腕領域の)皮膚表面と結合した反射的光学プローブに伝送した。表皮および真皮を通過し拡散後方散乱された光線を、光線を受け取り光ファイバ手段によって集光した。光ファイバ手段は分光器に光線を伝送し、そこで光線をインジウムガリウムヒ素光検出器アレイ(256×1)によって検出し、アレイインターフェース電子装置によってデジタルに変換した。そして、スペクトル信号を、信号処理およびパターン認識のためにマイクロコンピュータとインタフェースさせた。

【0114】血液電解質分析物の非侵襲的な経皮的分析の結果を以下の表1に示す。血液電解質分析物は、カルシウム(CA⁺)、カリウム(K⁺)、ナトリウム(NA⁺)、塩化物(CL⁻)および重炭酸塩(CO₂⁻)、血中ブドウ糖(GLU)および血液尿素(BUN)、ヘマトクリット(HCT)およびヘモグロビン(HEM)である。効果的な測定は、低い平均誤差値、1.0に近づく勾配(b)および高いT値(T)によって特徴づけられる。勾配は、予測値/実際値の最小二乗適合線のタンジェントとして定義される。予測値は本発明の経皮的測定装置を用いて得られ、実際値は試験所で行われた患者の血液サンプルの物理的試験によって得られた。T値は、予測値が実際の値の変化にどれほど追従しているかを示す「追従値」である。T値は、(勾配)/(勾配の標準誤差)として定義される。

【0115】

【表1】

分析物	平均値	範囲	平均誤差	(b)	T
CA ⁺ mg/dl	9.63 mg/dl	8.5- 10.6	0.21 mg/dl 2.18%	0.57	7.01
K ⁺ mmol/L	4.44 mmol/L	3.5- 5.5	0.16 mmol/L 3.60%	0.75	10.82
NA ⁺ mmol/L	140.51 mmol/L	135- 148	1.24 mmol/L 0.88%	0.59	6.95
CL ⁻ mmol/L	103.68 mmol/L	94- 110	1.13 mmol/L 1.09%	0.57	9.56
CO ₂ ⁻ mmol/L	28.56 mmol/L	22-35	1.55 mmol/L 5.43%	0.46	4.12
GLU mg/dl	98.07 mg/dl	60- 115	13.97 mg/dl 14.24%	1.00	14.61
BUN mg/dl	15.58 mg/dl	7-26	1.99 mg/dl 12.77%	0.67	9.17
HCT %	41.78%	33-55	2.62% 6.27% of mean	0.41	5.94
HEM g/dl	14.32 g/dl	12-18	0.89 g/dl 6.22%	0.48	6.45

【0116】（実施例2）実施例1において行われた血液分析物濃度の経皮的近赤外反射測定を、カルフォルニア州、サンジェゴのNaval Hospitalでさらに500人の患者を用いて繰り返した。得られたデータを、本発明のケモメトリクス方法を用いる一連の訓練セット/試験セットを行うために用いた。血液電解質分析物の「リーブ・ワン・アウト（leave-one-out）」主成分回帰分析の結果を以下の表2に示す。血液電解質分析物は、カルシウム（CA⁺）、カリウム（K⁺）、ナトリウム（NA⁺）、塩化物（CL⁻）および重炭酸塩（CO₂⁻）、血中ブド

ウ糖（GLU）および血液尿素（BUN）、ヘマトクリット（HCT）およびヘモグロビン（HEM）である。効果的な測定は、今回も、低い平均誤差値、1.0に近づく勾配（b）および高いT値（T）によって特徴づけられる。予測値は本発明の経皮的測定装置を用いて得られ、実際値は試験所で行われた患者の血液サンプルの物理的試験によって得られた。

【0117】

【表2】

リーブ・ワン・アウト評価結果、10個の変数 主成分-重回帰評価											
分析物	データセット特性			学習セット				試験セット			
名称	最小	最大	平均	平均誤差	誤差	勾配 (b)	T	平均誤差	誤差	勾配 (b)	T
NA ⁺ mmol/L	132	147	139.5	2.38	1.71	0.12	7.67	2.43	1.74	0.095	6.10
CL ⁻ mmol/L	95	110	102.7	2.33	2.27	0.15	8.71	2.39	2.33	0.12	7.28
K ⁺ mmol/L	3.5	5.5	4.50	0.348	7.73	0.13	8.11	0.355	7.89	0.11	6.61
CA mg/dl	8.4	10.4	9.42	0.324	3.44	0.15	8.93	0.332	3.52	0.13	7.52
CO ₂ mmol/L	21	32	26.7	1.98	7.42	0.15	9.08	2.03	7.6	0.13	7.67
BUN mg/dl	6	37	16.17	4.11	25.42	0.20	10.52	4.21	26.04	0.18	9.24
HCT %	32	51	41.3	3.02	7.31	0.16	9.06	3.10	7.51	0.14	7.64
GLU mg/dl	60	164	98.47	14.07	14.29	0.15	8.45	14.45	14.67	0.12	6.96
HEM g/dl	10.8	17.4	14.16	1.02	7.20	0.15	8.81	1.05	7.42	0.15	8.81

【0118】

【発明の効果】本発明によれば、水性複合媒体における分析物（例えば、血液分析物）の濃度を低コストで正確に、かつ非侵襲的に決定する装置および方法が提供される。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明に従って構成された相関スペクトロメータの1つの実施態様を示す図である。

【図2】本発明に従って構成された相関スペクトロメータの他の実施態様を示す図である。

【符号の説明】

10、60 装置

12、62 光源

30 14、18 サンプルインターフェース光学手段

16、72 サンプル媒体

24 選択波長通過手段

26、66 ビームスプリッタ

28、68 第1のビーム

30、70 第2のビーム

32、74 光転送セル

34、36、76、80 検出手段

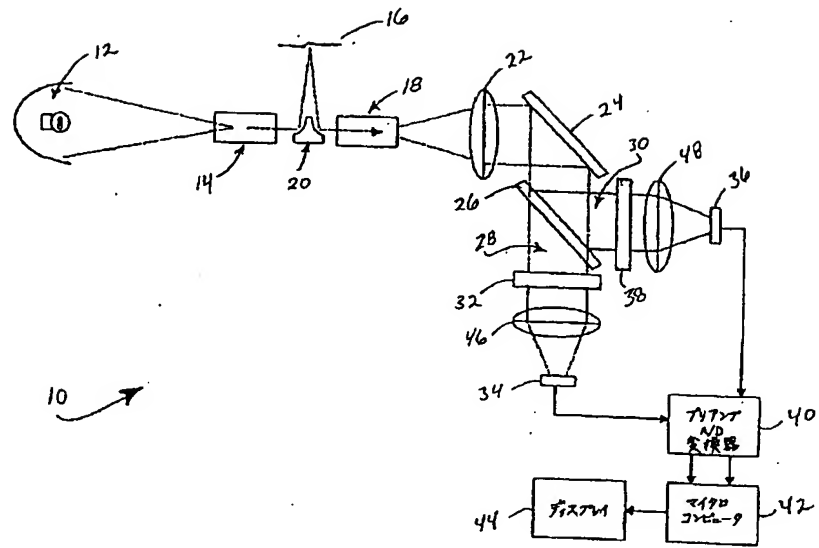
38 対照セル

40、82 信号変換手段

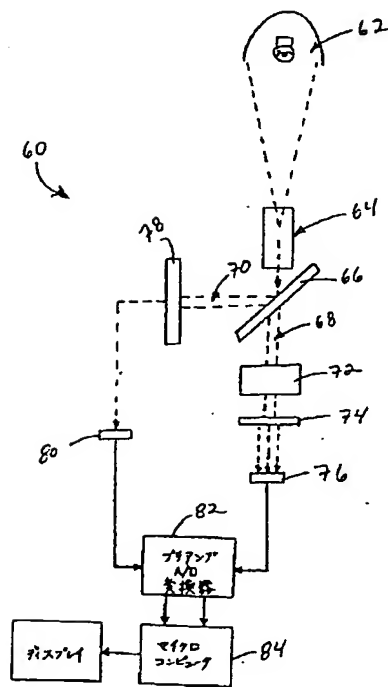
40 42、84 マイクロプロセッサ

44 デジタル表示手段

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(71)出願人 595131400

7420 Longview Circle,
Chanhassen, MN 55317, U.
S. A.